

BLOOD ANALYZER AND METHOD OF MANUFACTURING THE SAME

Publication number: JP2002267677

Publication date: 2002-09-18

Inventor: HORIIKE YASUHIRO; OKI AKIO; ADACHI
SAKUICHIRO; TAKAMURA ZEN; OGAWA YOKI;
KIKUCHI JUN

Applicant: KIKUCHI JUN; HORIIKE YASUHIRO

Classification:

- international: **G01N33/49; G01N27/447; G01N37/00; G01N33/49;
G01N33/49; G01N27/447; G01N37/00; G01N33/49;
(IPC1-7): G01N33/49; G01N37/00; G01N27/447**

- european:

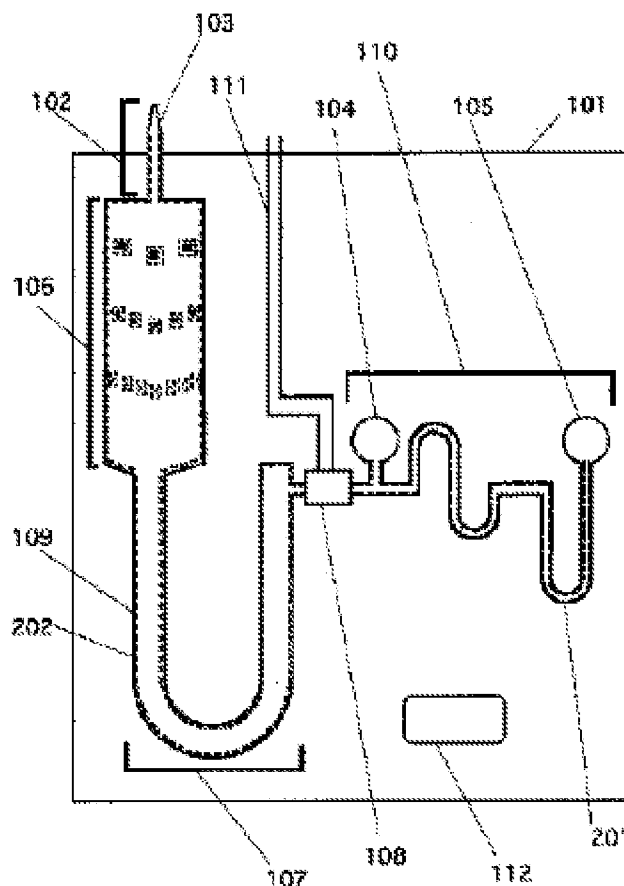
Application number: JP20010116091 20010312

Priority number(s): JP20010116091 20010312

[Report a data error here](#)

Abstract of JP2002267677

PROBLEM TO BE SOLVED: To solve such problems that, when a resin substrate is used to provide a blood analyzer at a low cost, the capability of an electroosmotic flow pump used to move blood or the like is lowered because the zeta potential of its surface is low and that the surface of the substrate must be covered with organic molecules with biocompatibility in order to suppress a corpuscle component in the blood from adhering to the surface of the resin substrate. **SOLUTION:** The surface around a movement means constituting the blood analyzer is covered with a silicon oxide film, the zeta potential is raised, and the capability of the electroosmotic flow pump is enhanced. A part or the whole of a flow channel means which connects the filtration means to the analytical means of the blood analyzer and the analytical means to the movement means and a part of a holding means are decompressed, and the surface is covered with organic molecules with biocompatibility by using its suction force.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2002-267677
(P2002-267677A)

(43)公開日 平成14年9月18日(2002.9.18)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
G 0 1 N 37/00		G 0 1 N 37/00	2 G 0 4 5
	1 0 1		1 0 1
27/447		33/49	Z
// G 0 1 N 33/49		27/26	3 3 1 G

審査請求 未請求 請求項の数20 書面 (全 9 頁)

(21)出願番号 特願2001-116091(P2001-116091)

(22)出願日 平成13年3月12日(2001.3.12)

(71)出願人 599153220

菊地 純

東京都港区白金台2丁目14番地6号

(71)出願人 594169385

堀池 靖浩

東京都西東京市東伏見3丁目2番地12号

(72)発明者 堀池 靖浩

東京都西東京市東伏見3丁目2番地12号

(72)発明者 沖 明男

東京都三鷹市大沢二丁目20番地33 第二武蔵野寮418号

(72)発明者 足立 作一郎

神奈川県川崎市麻生区王禅寺1957番地4

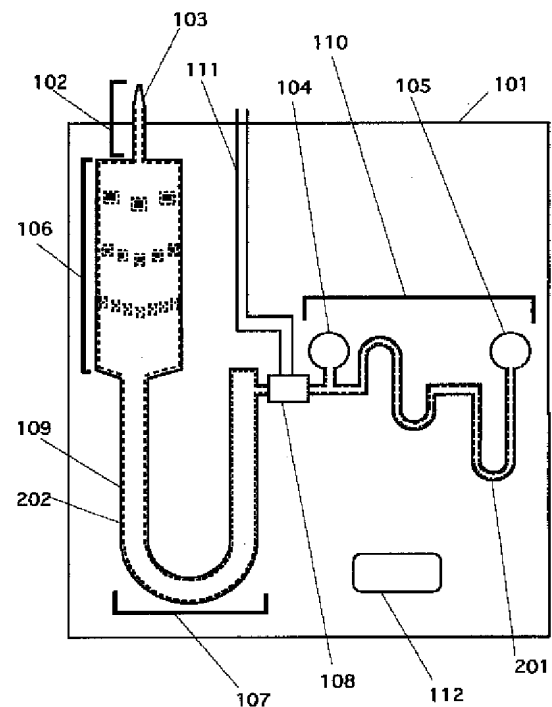
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血液分析装置ならびに血液分析装置の製造方法

(57)【要約】

【課題】安価に血液分析装置を提供するために樹脂基板を用いた場合、その表面のゼータ電位が低いために血液等を移動させるために用いる電気浸透流ポンプの能力が低下してしまう。また血液中の血球成分の樹脂表面への付着を抑制するためには、生体適合性を有する有機分子を表面に被覆する必要があった。

【解決手段】血液分析装置を構成する移動手段周辺表面にシリコン酸化膜を被覆してゼータ電位を上昇させ、電気浸透流ポンプの能力が向上させる。また当該血液分析装置のろ過手段から分析手段の各手段と当該分析手段と移動手段を接続する流路手段の一部あるいは全部ならびに当該保持手段の一部を減圧にして、その吸引力によりその表面を生体適合性を有する有機分子で被覆する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 一つあるいは複数の樹脂製の基板内に、生体内より血液を採取する採取手段と、少なくとも採取した当該血液をろ過し血漿を得るろ過手段あるいは当該血液から血清を分離する分離手段の内いずれかの手段と、当該血液中の物質を分析する分析手段と、当該採取手段、当該ろ過手段、当該分離手段、当該分析手段を接続する流路手段と、当該採取手段、当該ろ過手段、当該分離手段、当該分析手段、当該流路手段内に存在する当該血液の成分を移動させる移動手段と、当該分析手段からの情報を外部に取出すための出力手段と、当該採取手段、当該ろ過手段、当該分離手段、当該分析手段、当該移動手段、当該出力手段の少なくとも一つの手段の動作を制御するための制御手段と、当該血液の成分を当該基板内に保持しておくための樹脂製の保持手段を備える血液分析装置において、当該移動手段の、血液あるいは血液より抽出した成分が接する部分の表面を主としてシリコン酸化膜により被覆することを特徴とする血液分析装置。

【請求項2】 請求項1記載の血液分析装置において、当該移動手段ならびに当該移動手段の前後に接続する当該流路手段の一部あるいは全部、ならびに当該保持手段の一部に少なくともシリコンを構成元素として含む分子と少なくとも酸素を構成元素として含む分子の気体を導入し、当該各手段において容量型あるいは誘導型のプラズマを発生させて、当該各手段の血液あるいは血液より抽出した成分が接する部分の表面をシリコン酸化膜により被覆する血液分析装置の製造方法。

【請求項3】 請求項2記載の血液分析装置の製造方法において、特にシリコンを構成元素として含む分子がTEOS（テトラエトキシシラン、 $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ ）であり、また酸素を構成元素として含む分子が酸素（ O_2 ）であることを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【請求項4】 請求項1記載の血液分析装置において、当該移動手段ならびに当該移動手段の前後に接続する当該流路手段の一部あるいは全部、ならびに当該保持手段の一部に少なくともシリコンを構成元素として含む分子と少なくとも酸素を構成元素として含む原子もしくは分子の気体を導入し、当該各手段の血液あるいは血液より抽出した成分が接する部分の表面をシリコン酸化膜により被覆する血液分析装置の製造方法。

【請求項5】 請求項4記載の血液分析装置の製造方法において、特にシリコンを構成元素として含む分子がTEOS（テトラエトキシシラン、 $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ ）であり、また酸素を構成元素として含む分子がオゾン（ O_3 ）であることを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【請求項6】 請求項4記載の血液分析装置の製造方法において、特にシリコンを構成元素として含む分子が

TEOS（テトラエトキシシラン、 $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ ）であり、また酸素を構成元素として含む分子が酸素原子であることを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【請求項7】 請求項1記載の血液分析装置において、当該移動手段ならびに当該移動手段の前後に接続する当該流路手段の一部あるいは全部、ならびに当該保持手段の一部に少なくともシリコンを構成元素として含む分子と少なくとも酸素を構成元素として含む原子もしくは分子の気体を導入し、当該各手段に光を照射することで当該各手段の血液あるいは血液より抽出した成分が接する部分の表面をシリコン酸化膜により被覆する血液分析装置の製造方法。

【請求項8】 請求項7記載の血液分析装置の製造方法において、特にシリコンを構成元素として含む分子がシラン（ SiH_4 ）であり、また酸素を構成元素として含む分子が酸素（ O_2 ）であることを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【請求項9】 請求項7記載の血液分析装置の製造方法において、特にシリコンを構成元素として含む分子がTEOS（テトラエトキシシラン、 $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ ）であり、また酸素を構成元素として含む分子が酸素（ O_2 ）であることを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【請求項10】 請求項7記載の血液分析装置の製造方法において、照射する光には特に紫外域の波長成分が含まれることを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【請求項11】 請求項1記載の血液分析装置において、当該移動手段ならびに当該移動手段の前後に接続する当該流路手段の一部あるいは全部、ならびに当該保持手段の一部に気体を導入し、当該各手段において容量型あるいは誘導型のプラズマを発生させて、当該各手段の血液あるいは血液より抽出した成分が接する部分の表面を改質することことを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【請求項12】 請求項11記載の移動手段ならびに当該移動手段の前後に接続する当該流路手段の一部あるいは全部、ならびに当該保持手段の一部に導入する気体が、少なくともヘリウム（ He ）を含む気体であることを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【請求項13】 請求項11記載の移動手段ならびに当該移動手段の前後に接続する当該流路手段の一部あるいは全部、ならびに当該保持手段の一部に導入する気体が、少なくとも酸素（ O_2 ）を含む気体であることを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【請求項14】 請求項1記載の樹脂素材が、特にPET（ポリエチレンテレフタレート）であることを特徴とする血液分析装置。

【請求項15】 請求項1記載の血液分析装置において、当該移動手段ならびに当該移動手段の前後に接続する当該流路手段の一部あるいは全部、ならびに当該保持

手段の一部に少なくともHMDS（ヘキサメチルジシラザン、 $(\text{CH}_3)_3\text{SiNH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ）を含む溶媒を導入し、当該各手段において乾燥させて、当該各手段の血液あるいは血液より抽出した成分が接する部分の表面をシリコン酸化膜により被覆する血液分析装置の製造方法。

【請求項16】 一つあるいは複数の樹脂製の基板内に、生体内より血液を採取する採取手段と、少なくとも採取した当該血液をろ過し血漿を得るろ過手段あるいは当該血液から血清を分離する分離手段の内いずれかの手段と、当該血液中の物質を分析する分析手段と、当該採取手段、当該ろ過手段、当該分離手段、当該分析手段を接続する流路手段と、当該採取手段、当該ろ過手段、当該分離手段、当該分析手段、当該流路手段内に存在する当該血液の成分を移動させる移動手段と、当該分析手段からの情報を外部に取出すための出力手段と、当該採取手段、当該ろ過手段、当該分離手段、当該分析手段、当該移動手段、当該出力手段の少なくとも一つの手段の動作を制御するための制御手段と、当該血液の成分を当該基板内に保持しておくための樹脂製の保持手段を備える血液分析装置において、当該ろ過手段から当該分析手段の各手段と当該分析手段と当該移動手段を接続する当該流路手段の一部あるいは全部、ならびに当該保持手段の一部を減圧状態に保ち、生体適合性を有する有機分子を含む溶媒を当該各手段に注入し、その後、当該溶媒を揮発させ、当該ろ過手段から当該分析手段の各手段と当該分析手段と当該移動手段を接続する当該流路手段の一部あるいは全部、ならびに当該保持手段の一部の表面を当該生体適合性を有する有機分子で被覆することを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【請求項17】 請求項16記載の生体適合性を有する有機分子が、特にMPC（2-methacryloyloxyethylphosphorylcholine）ポリマーであることを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【請求項18】 請求項16記載の生体適合性を有する有機分子が、特にポリエチレングルコースであることを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【請求項19】 請求項18記載のポリエチレングルコースが、球状のポリラクチドの表面を髭状に覆っており、このような高分子ミセルが請求項16記載のろ過手段から分析手段の各手段と分析手段と移動手段を接続する流路手段の一部あるいは全部、ならびに保持手段の一部の表面を覆っていることを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【請求項20】 請求項16記載の樹脂素材がPET（ポリエチレンテレフタレート）であることを特徴とする血液分析装置の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血液を採取し、血液中の赤血球、白血球、リンパ球、血小板、血液凝固因子などを分離し、その結果得られた血清などのpH値、酸素あるいは二酸化炭素などの濃度を測定する血液分析方法ならびに装置に関する。特に前述の操作に必要な機能、構造のすべてが一つのデバイス内に集積されており、さらにそのデバイスが小さく、その取り扱いに専門の医学の知識、資格を必要とせず、簡易に上述の血液分析を行うことを特徴とするヘルスケアデバイスに関する。

【0002】

【従来の技術】人の健康状態や疾病を診断する電子的な装置として、体温計、血圧計、超音波診断、X線CT、MRIなどの他に、血液自動分析装置がある。これは、数ミリリットルの血液を採取し、遠心分離器を用いて、赤血球、白血球、リンパ球、血小板、血液凝固因子を分離して得られた血清を、多数の試験管に分け、各試験管を一行に並べて動かし、ケミカルセンサにより、pH、酸素、二酸化炭素などの各濃度を測定する他、各試験管の血清に酵素などの試薬を入れ、血清中の基質との発光反応の分光や吸収分光を行い、データをコンピュータで処理して人体を診断することに用いられている。

【0003】通常、このような自動分析装置は、病院などの医療機関に設置されており、規模が大きく、また、その操作は専門の資格を有するものに限られるのもであった。ところが、近年、このような自動分析装置に替わって、血液分析を各家庭で自らの手で実施することを目指した小型簡便な血液分析方法ならびに血液分析装置が開発されている。

【0004】図1にこのような血液分析装置の概略を示す。101は基板であり、以下に示す本装置の各手段はマイクロキャピラリによって構成される。102は血液の採取手段である。103は中空の針であり、採取手段に付属する。この針を体内に刺して基板内への血液の取り入れ口とする104、105は電極であり、この電極間に印加した電圧のため生じる電気浸透流による吸引力によって、体内より基板内に血液を取り入れる。106は血液のろ過手段であり、血液の流れの上流から下流に向かって、次第に間隔の狭くなる複数のスリットを有する。このスリットにより、血液中の赤血球、白血球、リンパ球、血小板をろ過して取り除き、ろ過手段の下流側に血漿を得る。107は分離手段であり、例えばU字型のマイクロキャピラリからなる。採取した血液をろ過して得られる血漿をこのU字型のマイクロキャピラリに導いた後、本基板を遠心分離器により一定方向に加速度を加えることによって、U字部に血漿より凝固因子を分離除去した血清が得られる。108は分析手段であり、血液中のpH値、酸素、二酸化炭素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、グルコース、乳酸などの各濃度を測定するためのセンサを有する。109は採取手段、ろ過手

段、分離手段、分析手段のそれぞれを接続する流路手段であり、基板をエッチングして製作したマイクロキャピラリからなる。110はマイクロキャピラリ中で血液を電気浸透流により移動させるための移動手段である。111は分析手段から情報を取出すための出力手段であり、電極などから構成される。112は、以上の採取手段、汙過手段、分離手段、分析手段、移動手段、出力手段を必要に応じて制御するための制御手段である。図示していないが、基板上のマイクロキャピラリ内に血液を保持しておくための保持手段を有し、この板は基板101に接着あるいは圧着されている。

【0005】採取手段102により採取された血液は、汉過手段104にて汉過され血漿となり、さらに分離手段105にて凝固因子を分離除去して血清が得られ、これを分析手段においてpH値、酸素、二酸化炭素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、グルコース、乳酸などの各濃度を測定する。各手段間の血液の移動は、電気泳動法を用いた移動手段110により行う。

【0006】このような血液分析装置の基板には石英などのガラス材料が用いられることが多かったが、装置を大量にまた費用を抑えて製作するのに適するものとして、樹脂素材が用いられるようになった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかし、樹脂素材を基板として用いた場合には、表面のゼータ電位が低いために、電気浸透流を利用する移動手段110におけるポンプ作用の能力が低下するという問題が生じている。また、採取手段102、汉過手段106、分離手段107、分析手段108の全血あるいは血清が接触する部分ではたんぱく質や血球の付着を抑えるために生体適合性を有する有機材料、例えばMPC(2-methacryloyloxyethylphorylcholine)ポリマー、ポリエチレングリコール(PEG)の直鎖を表面に有する高分子ミセルなどを表面に被覆する必要があるが、マイクロキャピラリ内を効率よく被覆する方法が必要とされていた。

【0008】

【課題を解決するための手段】まず、移動手段110において電気浸透流作用によるポンプ能力を向上させるためには移動手段110の内壁表面にシリコン酸化膜を形成して、表面のゼータ電位を増加させることが有効である。この内壁表面のシリコン酸化膜での被覆は、移動手段ならびに移動手段の前後に接続する流路手段の一部あるいは全部にHMDS(ヘキサメチルジシラザン、 $(\text{CH}_3)_3\text{SiNH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)を導入し、その後チップ全体の温度を上昇させ溶媒を蒸発させることで実現される。あるいは同様に移動手段ならびに移動手段の前後に接続する流路手段の一部あるいは全部に、少なくともシリコンを構成元素として含む分子の気体と少なくとも酸素を構成元素として含む分子の気体を導入してそ

こで容量型あるいは誘導型のプラズマを発生させることでシリコン酸化膜のプラズマ化学的気相堆積を行ったり、あるいはこれらの気体を導入した後に紫外域の波長を含む光を被覆したい部分に照射してその部分の表面のみ被覆する光化学的気相堆積によりシリコン酸化膜の被覆ができる。また移動手段ならびに移動手段の前後に接続する流路手段の一部あるいは全部に気体を導入し、そこで容量型あるいは誘導型のプラズマを発生させることで、この内壁表面を改質してゼータ電位を上昇させる。このとき導入する気体に酸素(O_2)を添加して表面を酸化改質することも有効である。

【0009】また、マイクロキャピラリの内壁をMPCポリマーや高分子ミセルで被覆するには、採取手段102から分析手段108までの部分と分析手段108と移動手段110を接続する流路手段109の一部あるいは全部、ならびに保持手段の一部を減圧状態に保ち、その吸引力によりMPCポリマーや高分子ミセルを含む溶媒を注入し、その後、溶媒を揮発させてMPCポリマーや高分子ミセル表面をこれらで被覆する。

【0010】

【発明の実施の形態】図2に本発明に基づく装置の概略図を示す。図中で図1と同じものは、図1と同じ番号で示す。ここでは移動手段110内壁をシリコン酸化膜201で被覆した例を示している。202はMPCポリマーあるいは高分子ミセルによる被覆膜であり、採取手段102から分析手段108までの部分と分析手段108と移動手段110を接続する流路手段109の一部あるいは全部、ならびに保持手段の一部の内壁表面を被う。

【0011】

【実施例】〔第一の実施例〕図3に実施例を示す。図中で図1あるいは図2と同じものは、図1あるいは図2と同じ番号で示す。図3は、シリコン酸化膜の被覆と、MPCポリマーあるいは高分子ミセルのコーティングを施す以前の基板101を示す。図示していないが、基板101に設けられた採取手段102から移動手段110に血液あるいは血液抽出成分を保持するための保持手段としてPETの板が基板101に圧着されている。図中の301はこの保持手段であるPET板に開けられた穴を示す。この穴301は、分析手段108と移動手段110を接続する流路手段109のところに位置しており、この部分の流路手段109の一部は露出している。そして、この穴301により露出している部分の移動手段110の一部に隔壁302を設ける。隔壁302は、ゲルであり、これを移動手段110の一部に詰める。図中の斜線で示した領域が隔壁302を示す。これにより、隔壁302より上流側、すなわち採取手段102側と、隔壁302より下流側、すなわち移動手段110側の領域は分離され、また両領域をそれぞれ気密に保つことが可能となる。

【0012】図4によりシリコン酸化膜の形成を説明す

る。この隔壁302より、移動手段110側に、HMD Sを導入し、基板自体を約50℃に保ったホットプレート上に設置し、HMD Sの溶媒を蒸発させた。この後、移動手段110をPBS（磷酸塩緩衝液）で満たし、また赤色色素（ローダミンB）を添加して、電極104と105の間に電圧を印加し、この赤色色素の移動速度から電気浸透流速の印加電圧依存性を調べたところ、図5に示すようになった。この図にはあわせて未処理のものも同時に示している。これから未処理の場合と比較してHMD S処理した場合の方が同じ印加電圧において電気浸透流速が大きくなっていることが分かる。これは本HMD S処理により移動手段110の内壁がシリコン酸化膜で覆われたために未処理のものよりもゼータ電位が大きくなり、結果として高い電気浸透流速、すなわち高いポンプ能力が得られたものと考えられる。実際、本HMD S処理後の移動手段110の部分をX線光電子分光法で調べたところ、内壁表面はシリコン酸化膜で覆われていることが明らかとなった。

【0013】次に隔壁301より採取手段102側の内壁のMPCポリマー被覆について図6により説明する。まず、隔壁302より採取手段102側を減圧に保ち、この吸引力によって、MPCポリマーを基板上の流路内に導入する。その後、大気圧下に放置して、乾燥させた。その結果、隔壁302より採取手段102側の内壁には、MCPポリマーの被覆膜501が形成された。断面の電子顕微鏡観察の結果から、この被覆膜の厚さは約180nmであった。このMPCポリマーを被覆した後に、採取手段102から全血をチップ上に導入し、この場合は汙過手段106を経ずに全血を分離手段107に導き、ここで遠心分離により全血を血球成分と血清成分に分離したときのその血清成分が溜まっている部分の内壁に付着している赤血球の密度を調べたところ、図7に示すようになった。この図においてもMPCポリマーを被覆していない場合と比較して示している。この図から明らかなように、MPCポリマーで被覆した場合の方が付着している赤血球は断然少なく、このことからMPCポリマーで内壁を被覆することにより血液の血球成分の内壁への付着を抑制することができる。

【0014】なお、基板101に、以上に示したシリコン酸化膜形成、あるいはMPCポリマー被覆を施した後、隔壁302を除去して、穴301を塞ぎ、基板101による血液分析を行なう。穴301は穴301と同じ形状をしたPET板を圧着して塞ぎ、血液あるいは血液抽出成分が漏れないようにした。また、PET板の代わりに分析手段108によって穴301を塞いでも良い。また、このとき、穴301により露出している流路手段109の部分をMPCポリマーを被覆しても良い。このようにして作製した血液分析装置を用い、一連の全血の採取、分離、分析を移動手段110を用いて行なったところ、問題無く実行することができた。

【0015】〔第二の実施例〕図4の移動手段110内壁のシリコン酸化膜の被覆を行なうにあたり、この移動手段110内にシリコンを構成元素として含む分子としてTEOS（テトラエトキシシラン、 $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ ）、また酸素を構成元素として含む分子として酸素を導入し、この移動手段110の基板外側に電極を設置して、これに高周波（周波数：13.56MHz）を10W印加して、移動手段110内でマイクロプラズマを生成した。本処理を1分間行った後に、第1の実施例で述べたような電気浸透流速を未処理のものと比較したところ、明らかに当該速度は未処理のものよりもTEOSと酸素の混合気体プラズマ処理を施したものの方が大きかった。また、当該プラズマ処理を施した後の移動手段110内部をX線光電子分光法で調べたところ、内壁表面はシリコン酸化膜で覆われていたことが判明した。すなわち、当該プラズマ処理により内壁表面はシリコン酸化膜で覆われ、結果として高いゼータ電位が得られて高い電気浸透流速、すなわち、高いポンプ力が得られたことを示している。

【0016】〔第三の実施例〕第二の実施例と同様に、図4の移動手段110内壁のシリコン酸化膜の被覆を行なうにあたり、この移動手段110内にシリコンを構成元素として含む分子としてTEOS、また酸素を構成元素として含む分子として酸素分子を無声放電して生成したオゾンを導入し、1分間、本処理を行った。第1の実施例で述べたような電気浸透流速を未処理のものと比較したところ、明らかに当該速度は未処理のものよりもTEOSとオゾンの混合気体処理を施したものの方が大きかった。また、当該処理を施した後の移動手段110内部をX線光電子分光法で調べたところ、内壁表面はシリコン酸化膜で覆われていたことが判明した。したがって、第二の実施例と同様に当該処理により内壁表面はシリコン酸化膜で覆われ、結果として高いゼータ電位が得られて高い電気浸透流速、すなわち、高いポンプ力が得られたことを示している。

【0017】〔第四の実施例〕第二、三の実施例と同様に、図4の移動手段110内壁のシリコン酸化膜の被覆を行なうにあたり、この移動手段110内にシリコンを構成元素として含む分子としてシラン（ SiH_4 ）、また酸素を構成元素として含む分子として酸素分子を導入し、この移動手段110の基板外側から重水素ランプを出力100Wで1分間照射した。本処理後、第1の実施例で述べたような電気浸透流速を未処理のものと比較したところ、明らかに当該速度は未処理のものよりもシランと酸素の混合気体に重水素ランプ照射処理を施したものの方が大きかった。また、当該処理を施した後の移動手段110内部をX線光電子分光法で調べたところ、内壁表面はシリコン酸化膜で覆われていたことが判明した。したがって、第二、三の実施例と同様に当該処理により内壁表面はシリコン酸化膜で覆われ、結果として高

いゼータ電位が得られて高い電気浸透流速度、すなわち、高いポンプ力が得られたことを示している。

【0018】〔第五の実施例〕図4の移動手段110内壁表面をシリコン酸化膜で覆うことよりも他の方法でゼータ電位を増加させる方法として、PET基板上の移動手段110内を圧力0.4Paのヘリウム(He)で満たし、その後移動手段110の基板外側に電極を設置して、これに高周波(周波数:13.56MHz)を10W印加し、マイクロプラズマをこの移動手段110内で生成する。同様に大気圧のHeのみ、あるいは3%酸素(O₂)を添加した大気圧Heでマイクロプラズマ(出力:10W)を生成して表面処理を行なった後のこの移動手段110における電気浸透流速度の印加電場依存性を図8に示す。ここでこの電気浸透流速度は移動手段110内にPBSを満たし、ここにポリエチレン製の微粒子を混濁させて、電場を印加したときの微粒子の移動速度を観察することで見積もった。この図から種々のプラズマ処理を施した場合は、いずれもプラズマ処理を施さなかった未処理の場合と比較して高い電気浸透流速度が得られている。このことは当該プラズマ処理により移動手段110内壁表面が改質され、この表面において高いゼータ電位が得られ、結果として高い電気浸透流速度、すなわち、高いポンプ力が得られたことを示している。当該プラズマ処理後のPET基板上の移動手段110内壁表面をX線光電子分光法で調べたところ、内壁表面の酸素濃度は未処理のものより高くなっており、このような表面の酸化が上述したようなゼータ電位の上昇に寄与しているものと考えられる。

【0019】〔第六の実施例〕第一の実施例で述べた図6の隔壁302より採取手段102側の内壁をMPCポリマーで被覆する代わりに、高分子ミセルで被覆することを試みた。ここで用いた高分子ミセルは、図9に示すように球形のポリラクチド(PLA)の表面に髭状のポリエチレングリコース(PEG)が無数に結合しているものである。まず、図6の基板101としてここでは石英を用い、110を接続する流路手段109内に隔壁302を設ける。次に、隔壁302より採取手段102側を減圧に保ち、この吸引力によって、トルエンで100倍希釈したAPTS(3-aminopropyltriethoxysilane)を隔壁302より採取手段102側に注入して石英の側壁表面をシランカップリングによりアミノ基で終端する。その後図9に示したような高分子ミセルを含む溶媒を隔壁302より採取手段102側に注入して、当該高分子ミセルを石英表面に化学的に結合させる。このとき高分子ミセルを構成するPEGの末端の炭素と水素と酸素の結合、CHOは、アミノ基とのみ化学的に結合するので、アミノ基で終端された石英の表面に強固に結合する。このようにして高分子ミセルを石英の内壁表面に被覆した後に、第一の実施例と同様に採取手段102から全血をチップ上に導入

し、この場合も汜過手段106を経ずに全血を分離手段107に導き、ここで遠心分離により全血を血球成分と血清成分に分離したときのその血清成分が溜まっている部分の内壁に付着している赤血球の密度を調べたところ、高分子ミセルを被覆していないものの付着赤血球密度が約550個/mm²であったのに対して、高分子ミセルを被覆した場合は約10個/mm²であった。これから明らかなように、高分子ミセルで内壁を被覆することにより血液の血球成分の内壁への付着を抑制することができる。

【0020】また、ここでは石英基板を用いた場合の高分子ミセルの被覆について述べたが、基板がPETのような樹脂である場合には、まず、第一から第四の実施例で述べたように一旦内壁をシリコン酸化膜を被覆した後に上述のシランカップリングを行い、その表面をアミノ基終端した後に、高分子ミセルを表面に被覆する。

【0021】以上のようにしてシリコン酸化膜と高分子ミセルを適所に被覆した後に、隔壁301を除去して、一連の全血の採取、分離、分析を移動手段110を用いて行なったところ、問題無く実行することができた。

【0022】〔第七の実施例〕第六の実施例で述べたように、樹脂や石英などの表面に高分子ミセルを被覆することで血液中の血球の付着が抑制できる。しかしながら本処理はシランカップリングによりシリコン酸化膜あるいは石英の表面をアミノ基で終端する必要がある、少々煩雑である。ここではPETを基板として用い、まず、隔壁302より採取手段102側を減圧に保ち、この吸引力によって、PLAを含む溶媒を図3の隔壁301より採取手段102側に流し込み、溶媒を揮発させ、PLAを内壁に被覆する。しかる後にPEGを含む溶媒を同様に流し込んで溶媒を揮発させ、PLA上にPEGを被覆する。この被覆した表面の様子を図10に示す。このようにしてPEGを内壁に被覆した後に、採取手段102から全血をチップ上に導入し、この場合も汜過手段106を経ずに全血を分離手段107に導き、ここで遠心分離により全血を血球成分と血清成分に分離したときのその血清成分が溜まっている部分の内壁に付着している赤血球の密度を調べたところ、PEGを被覆していないものの付着赤血球密度が約550個/mm²であったのに対して、PEGを被覆した場合は約8個/mm²であった。これから明らかなように、PEGで内壁を被覆することにより血液の血球成分の内壁への付着を抑制することができる。

【0023】以上のようにして図3の隔壁301より採取手段102側にPEGを被覆し、また隔壁301より移動手段110側にシリコン酸化膜を被覆した後に隔壁301を除去して、一連の全血の採取、分離、分析を移動手段110を用いて行なったところ、問題無く実行することができた。

【0024】

【発明の効果】以上に述べたとおり、本発明による血液分析装置では、移動手段の内壁にシリコン酸化膜を形成することにより、移動手段のポンプ能力を向上させることができ、また、本発明による血液分析装置の製造方法では採取手段から分析手段に至るまでの内壁をMCPポリマー、高分子ミセルあるいはPEGで均一に被覆することが可能となった。

【図面の簡単な説明】

【図1】 従来装置を説明する図である。

【図2】 本発明による装置の概略図である。

【図3】 本発明の実施例を説明する図である。

【図4】 シリコン酸化膜形成を説明する図である。

【図5】 シリコン酸化膜を内壁に被覆したものと被覆していないものの電気浸透流速の印加電界依存性を示した図である。

【図6】 MPCポリマー被覆を説明する図

【図7】 MPCポリマーを内壁に被覆したものと被覆していないものの内壁表面への付着赤血球密度を比較したものである。

【図8】 種々の雰囲気中でプラズマ処理を施した移動手段内での電気浸透流速の印加電場依存性。

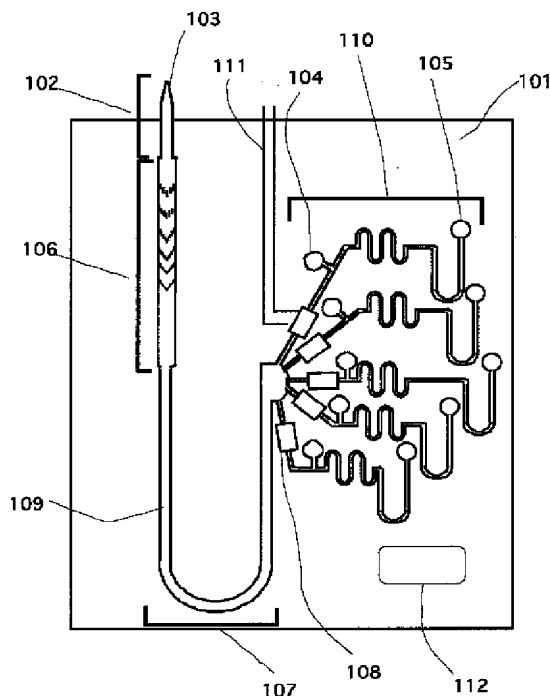
【図9】 高分子ミセルの構造を説明する図である。

【図10】 PEGを被覆した表面の様子を説明する図である。

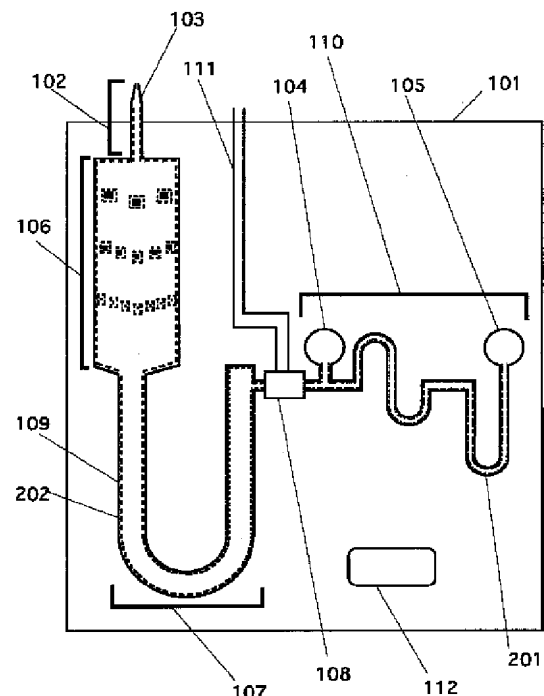
【符号の説明】

- 101 基板
- 102 採取手段
- 103 針
- 104 電極
- 105 電極
- 106 迂回手段
- 107 分離機構
- 108 分析手段
- 109 流路手段
- 110 移動手段
- 111 出力手段
- 112 制御手段
- 201 シリコン酸化膜
- 202 MCPポリマーあるいは高分子ミセルの被覆膜
- 301 隔壁
- 302 シリコン酸化膜
- 303 MCPポリマーの被覆膜
- 304 高分子ミセルの被覆膜
- 401 シリコン酸化膜
- 501 MCPポリマーの被覆膜
- 901 ポリラクチド(PLA)粒子
- 902 ポリエチレングリコース(PEG)鎖
- 1001 樹脂基板
- 1002 ポリラクチド(PLA)層
- 1003 ポリエチレングリコース(PEG)鎖

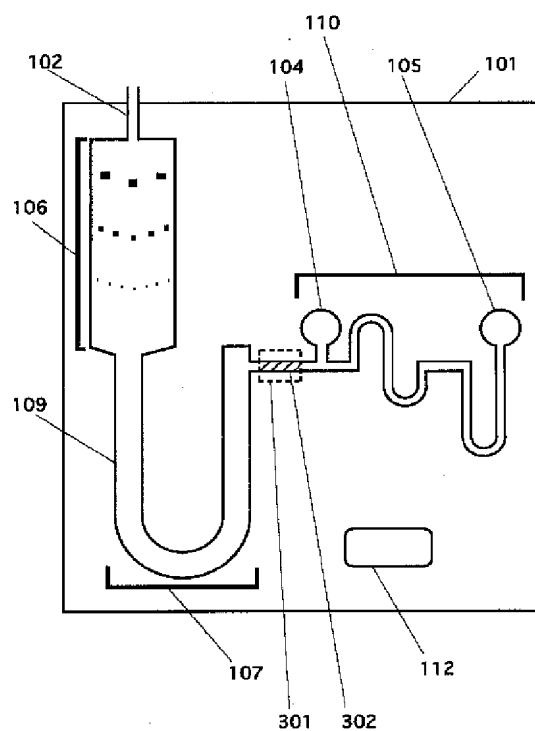
【図1】



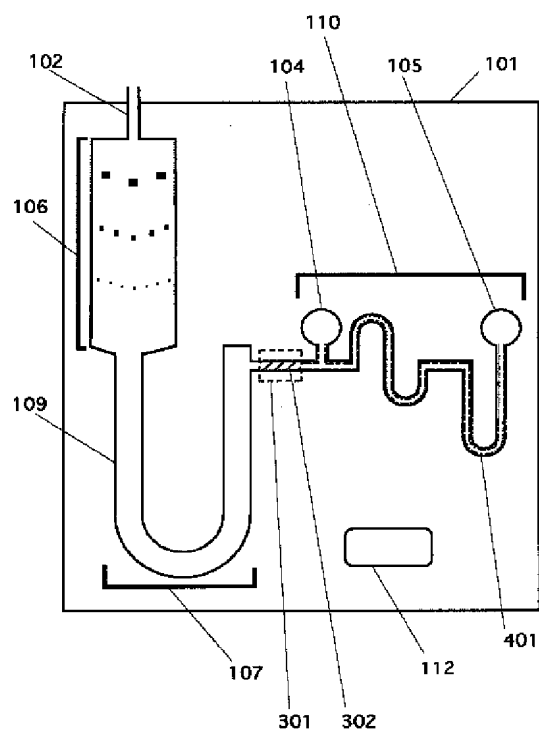
【図2】



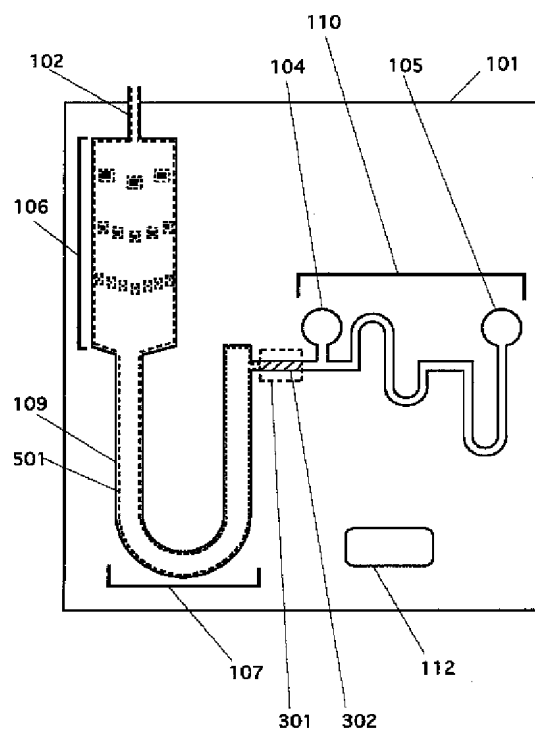
【図3】



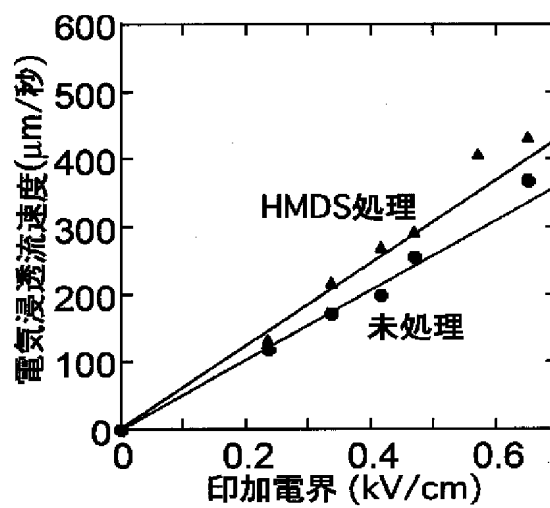
【図4】



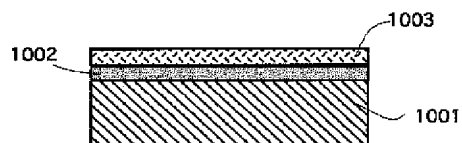
【図5】



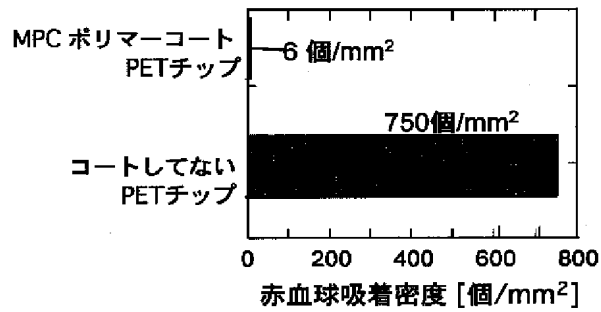
【図6】



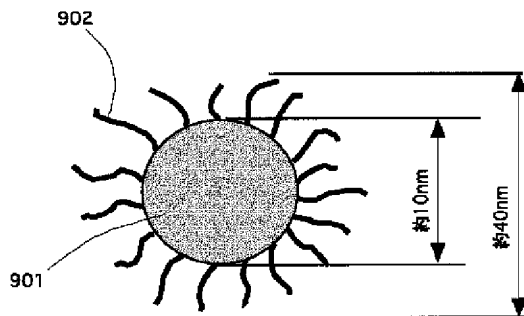
【図10】



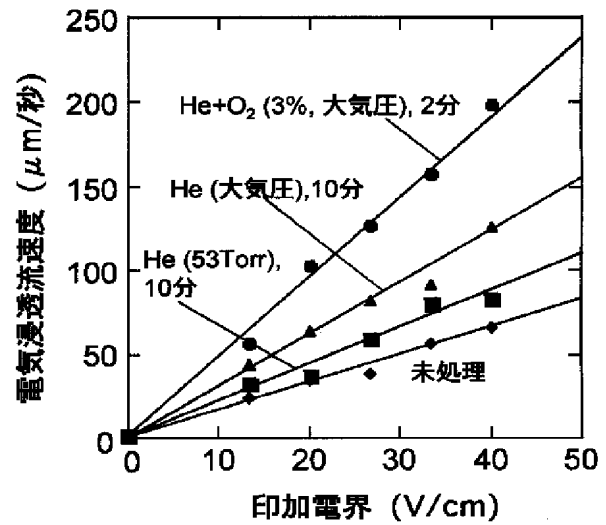
【図7】



【図9】



【図8】



フロントページの続き

(72)発明者 高村 禪
東京都荒川区南千住四丁目9番地2 リバ
ーハープ南千住 401号
(72)発明者 小川 洋輝
神奈川県横浜市港北区新横浜2丁目18番地
1 センチュリー新横浜701号室

(72)発明者 菊地 純
東京都港区白金台2丁目14番地6号
Fターム(参考) 2G045 AA01 BA08 BB05 CA02 CA11
CA17 CA24 CA25 DB01 DB03
FB05 FB15 HA06 HA09 HB02
JA07